



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CEILÂNDIA
CURSO DE FARMÁCIA**

ANDRESSA REIS GUIMARÃES TEIXEIRA

**DESENVOLVIMENTO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE FLUCONAZOL COM O
USO DA TÉCNICA DE *HOT MELT EXTRUSION* – (HME).**

Brasília, 2016

ANDRESSA REIS GUIMARÃES TEIXEIRA

**DESENVOLVIMENTO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE FLUCONAZOL COM O
USO DA TÉCNICA DE *HOT MELT EXTRUSION* – (HME).**

Trabalho de conclusão de curso
apresentado à Universidade de
Brasília, Faculdade de Ceilândia
como requisito parcial para obtenção
de grau Farmacêutico.

Orientador (a): Prof.^a Dr.^a Lívia Cristina Lira de Sá Barreto

Brasília, 2016

ANDRESSA REIS GUIMARÃES TEIXEIRA

**DESENVOLVIMENTO DE DISPERSÕES SÓLIDAS DE FLUCONAZOL COM O
USO DA TÉCNICA DE *HOT MELT EXTRUSION* – (HME).**

Brasília, ____/____/____

COMISSÃO EXAMINADORA

Livia Cristina Lira de Sá Barreto
Profª Adjunta do Curso de Farmácia
Campus Ceilândia
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB



**Orientador (a): Drª. Livia Cristina Lira de Sá Barreto
(FCE /Universidade de Brasília)**

**Farmacêutica: Lorena Freitas Barros Malaquias
Universidade de Brasília - UnB**

**Farmacêutica: Ludmila Alvim Gomes Pinho
Universidade de Brasília - UnB**

Brasília, 2016

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter sido fiel e companheiro durante todos esses anos de muito trabalho e por ter me concedido sabedoria e muita força para vencer todos os obstáculos que enfrentei na vida.

Um carinho especial e dedicação à minha mãe, Edneila, que foi uma grande guerreira e sempre acreditou na minha capacidade, foi e sempre será o grande amor da minha vida.

Ao meu Pai, Fernando e a minha madrastra Josélia por suas orações e pelo apoio incondicional. As minhas irmãs Maysa e Giovana, e ao meu cunhado Thiago, por acreditarem em mim, investirem e sonharem comigo todos os dias na realização desta conquista.

Aos meus tios e tias de Brasília, meus queridos primos e amigos que ganhei, por tudo que fizeram por mim, me acolhendo e acreditando no meu sucesso profissional.

À minha digníssima orientadora, Livia Cristina, por acreditar em mim e investir no meu potencial durante todos estes anos de amizade e muito trabalho.

A querida amiga Lorena Malaquias, por todos os ensinamentos compartilhados durante este último ano, inspiração de farmacêutica na minha vida, obrigada por doar o seu tempo e me auxiliar na construção deste trabalho.

Aos meus melhores amigos, Ayalla e Wallisson Luan, por compartilharem comigo grandes momentos da minha vida, pela torcida, pelas risadas e por todos os abraços e conselhos que recebi de vocês.

Aos amigos do LTMAC, por todo o carinho e pelos ensinamentos que me proporcionaram ao longo deste período, em especial aos queridos: Natane, Breno, Mairinha, Ricardo, Maíra, Heidi e Felipe.

Por fim, a Universidade de Brasília, e aos docentes que permitiram a minha formação como pessoa e como profissional; aos amigos que ganhei na universidade, meus sinceros agradecimentos por todo o período de vivência e aprendizado.

TEIXEIRA, A.R.G.

Desenvolvimento de dispersões sólidas de fluconazol com o uso da técnica de *Hot Melt Extrusion* – (HME) / Andressa Reis Guimarães Teixeira, 2016.

Total de folhas: 57 f.

Orientador (a): Dr^a. Lívia Cristina Lira de Sá Barreto. Trabalho de Conclusão de Curso- Universidade Federal de Brasília. UnB, Brasília, 2016.

1. Dispersões sólidas; 2. Hot Melt Extrusion. I Universidade de Brasília; II Faculdade de Ceilândia.

LISTA DE ABREVIATURAS

FLZ: Fluconazol

DS: Dispersões Sólidas

HME: *Hot Melt Extrusion*

Tg ou Tm: Temperatura de transição vítrea

HPC: Hidroxipropilcelulose

PVP: Polivinilpirrolidona

KEF: KluceTM EF

KELF: KluceTM ELF

λ : Comprimento de onda

°C: Graus Celsius

rpm: Rotações por minuto

HCL: Ácido Clorídrico

CV (%): Coeficiente de variação

cf : Confira

LISTA DE FIGURAS E QUADROS

Figura 01. Representação da estrutura química do Fluconazol. Fonte: (Chemical structure of fluconazole, 2016).....	14
Figura 02. Representação da organização molecular de fármacos em dispersões sólidas. Fonte: (adaptada de KOLTER et al., 2012).....	15
Figura 03. Classificação esquemática das dispersões sólidas. Fonte: (adaptada de VASCONCELOS; SARMENTO; COSTA, 2007).....	16
Figura 04. Termoextrusora (HAAKE MiniCTW) em escala laboratorial. Fonte: POP - Operação, manutenção e limpeza da Termoextrusora (HAAKE MiniCTW) do Laboratório (LTMAC)/UnB/FS; e adaptada de (MANIRUZZAMAN et al.,2012).....	23
Figura 05. Obtenção de Dispersão Sólida (DS) a partir da técnica de Hot-Melt Extrusion (HME) Fonte: (adaptada de KOLTER et al., 2012).....	24
Figura 06. Visão geral do processo de HME e principais parâmetros envolvidos na técnica. Fonte: (adaptada de ASHLAND, 2013).....	25
Figura 07. Requerimentos básicos para a escolha de polímeros que devem ser utilizados na técnica de HME. Fonte: (adaptada de KOLTER et al., 2012).....	27
Figura 08. Estrutura química da hidroxipropilcelulose. Fonte: (ASHLAND, 2012).....	28
Figura 09. Estrutura química do Plasdone TM S-630. Fonte: (ASHLAND, 2013).....	30
Figura 10. Espectro de absorção na região do UV/Vis de uma solução de FLZ em HCL 0,1 M a 200 µg/mL. Faixa de Varredura: 200 a 400 nm. Fonte: Elaborado pelo autor.....	39
Figura 11. Representação Gráfica da curva analítica obtida para o FLZ por espectroscopia no UV/Vis.....	40
Figura 12. Perfil de liberação das DS x formulação de mercado x princípio ativo.....	42

Figura 13. Termogramas de DSC do FLZ, Klucel EF (KEF), suas misturas físicas e da DS obtida por HME.....	44
Figura 14. Termogramas de DSC do FLZ, Klucel ELF (KELF), suas misturas físicas e da DS obtida por HME.....	45
Figura 15. Termogramas de DSC do FLZ, Plasdane S-630, suas misturas físicas e da DS obtida por HME.....	45
Figura 16. Fotografias obtidas por microscopia eletrônica por varredura (MEV) do KEF (A), Fluconazol (B), suas misturas físicas (C) e da DS obtida por HME (KEF +FLZ) (D).....	47
Figura 17. Fotografias obtidas em estereomicroscópio do KEF (A), Fluconazol (B), suas misturas físicas (C) e da DS obtida por HME (KEF +FLZ) (D).....	53
Figura 18. Fotografias obtidas por microscopia eletrônica por varredura (MEV) do KELF (A), Fluconazol (B), suas misturas físicas (C) e da DS obtida por HME (KELF+ FLZ) (D).....	48
Figura 19. Fotografias obtidas em estereomicroscópio do KEF (A), Fluconazol (B), suas misturas físicas (C) e da DS obtida por HME (KEF +FLZ) (D).....	48
Figura 20. Fotografias obtidas por microscopia eletrônica por varredura (MEV) do Plasdane (A), Fluconazol (B), suas misturas físicas (C) e da DS obtida por HME (Plasdane + FLZ) (D).....	49
Figura 21. Fotografias obtidas em estereomicroscópio do Plasdane (A), Fluconazol (B), suas misturas físicas (C) e da DS obtida por HME (Plasdane +FLZ) (D).....	49
 Quadro 01. Classificação de DS de acordo com seu arranjo molecular. Fonte: (adaptado de DHIRENDRA et al., 2009).....	18
Quadro 02. Vantagens e desvantagens de algumas técnicas de preparo de DS. Fonte: (adaptada de KOLTER et al., 2012).....	20
Quadro 03. Desafios enfrentados pelas indústrias farmacêuticas na produção de medicamentos e soluções encontradas com o uso de HME. Fonte: (adaptado de KOLTER et al., 2012).....	21
Quadro 04. Principais vantagens de extrusoras com dupla-rosca e mono-rosca. Fonte: (adaptada de KOLTER et al., 2012).....	26
Quadro 05. Aspecto das dispersões sólidas de FLZ elaboradas por HME....	38

Quadro 06. Resultados de absorvâncias de amostras somente com o FLZ e em presença dos polímeros (KEF, KELF e Plasdane).....	41
Quadro 07. Doseamento das DS de FLZ obtidas por HME.....	42

RESUMO

O fluconazol (FLZ) é um antifúngico azólico com amplo espectro de ação, disponível atualmente no mercado para uso oral e parenteral. A elaboração de uma dispersão sólida (DS) desse fármaco pode melhorar sua aplicabilidade e desempenho terapêutico. Entre as tecnologias existentes para obtenção de DS, a termoeextrusão (*hot melt extrusion*- HME) tem-se destacado como um método eficiente e vantajoso. O presente trabalho teve por objetivo desenvolver DS à base de FLZ com o uso de HME. Foram elaboradas três DS de FLZ com os polímeros Plasdane, Klucel EF ou ELF na proporção de 1:1 (fármaco: polímero), em Termoeextrusora (HAAKE MiniCTW). As DS foram submetidas a ensaios organolépticos (cor e aspecto), doseamento, validação parcial do método de quantificação do fármaco, perfil de dissolução, análises de calorimetria diferencial (DSC) e morfológica (microscopia óptica e MEV). Todos os sistemas apresentaram aspecto translúcido, porém as DS contendo KEF ou KELF apresentaram coloração levemente amarela. O teor de FLZ presente nas DS foi próximo ao teórico de 50% (proporção 1:1). A liberação de FLZ a partir dos sistemas contendo KELF ou Plasdane foi mais rápida que a formulação com KEF, apresentando esta liberação mais sustentada. O método de doseamento atendeu aos parâmetros de validação avaliados (linearidade e seletividade), permitindo a quantificação de FLZ. Os resultados de DSC e microscopia confirmaram que o processo de extrusão promove uma interação do fármaco com o polímero e que essa interação interfere nas características cristalinas do fármaco e isso depende do polímero a ser utilizado. Sendo assim, a utilização de HME ofereceu significativa vantagem tecnológica, se mostrando uma oportunidade para o desenvolvimento de formulações de FLZ em matrizes poliméricas.

Palavras-Chaves: Dispersões sólidas, Fluconazol, Hot Melt Extrusion, Polímeros.

ABSTRACT

Fluconazole (FLZ) is an antifungal azole with a broad spectrum of action, currently available in the market for oral and intravenous. The preparation of a solid dispersion (SD) of this drug can improve its applicability and therapeutic performance. Among the existing technologies to obtain SD, Hot Melt Extrusion (HME) has emerged as an efficient and advantageous method. This study aimed to develop a SD with FLZ using HME. It was prepared three DS with FLZ and the polymers Pladone, Klucel EF or ELF in the ratio 1: 1 (drug: polymer) in a twin screw extruder (HAAKE MiniCTW). The SD were subjected to organoleptic tests (color and appearance), dosing, partial validation of the drug quantification method, dissolution, analysis of differential scanning calorimetry (DSC), and morphological (optical microscopy and MEV). All systems showed translucent appearance, but the SD containing KEF or KELF were yellow. The present FLZ content in SD were all close the theoretical of 50% (1: 1). The release of FLZ from systems containing KELF or Pladone was faster than the formulation KEF that showed slower release profile. The dosing method attended the validation criteria (linearity and selectivity), allowing quantitation of FLZ. The results of DSC and microscopy confirmed that the extrusion process promotes an interaction of the drug with the polymer and that this interaction interferes in the crystalline characteristics of the drug and this depends on the polymer being used. The use of HME offered significant technological advantage, showing an opportunity for the development of FLZ formulations in polymeric matrices.

Keywords: Solid dispersions, Fluconazole, Hot Melt Extrusion, Polymers.